

Diabetes asociovaný s cystickou fibrózou – současnost a perspektiva

Kateřina Štechová¹, Libor Fila²

¹Interní klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

²Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Cystická fibróza (CF) je autozomálně recesivně dědičné onemocnění podmíněné mutacemi v *CFTR* genu (the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). U většiny pacientů se choroba manifestuje pod obrazem chronického sinobronchiálního onemocnění, pankreatické insuficience a zvýšené koncentrace chloridů v potu. S narůstajícím věkem se objevují další komplikace, jednou z nich je specifická forma diabetu CFRD (Cystic Fibrosis Related Diabetes), která postihuje až 50 % dospělých CF pacientů. Zavedení léčby tzv. CFTR modulátory vedlo k výraznému prodloužení doby dožití pacientů s CF a s tím nabývá na významu i CFRD. Dekompenzovaný diabetes vede k častějším a závažnějším exacerbacím plicních projevů CF, a tím ke zvýšené morbiditě i mortalitě pacientů. CFRD se vyznačuje zejména postprandiálními hyperglykemiemi, lačná hyperglykemie je až pozdnějším projevem. Pacienti s CF musí být pravidelně vyšetřováni stran rozvoje CFRD. Metodou volby léčby CFRD je inzulinoterapie. Je výhodné používat u CFRD pacientů kontinuální monitoraci koncentrace glukózy i léčbu inzulinovou pumpou, protože tyto technologie umožňují lepší adaptaci na nezbytnou vysokokalorickou dietu CF pacientů.

Klíčová slova: cystická fibróza, CFRD (Cystic Fibrosis Related Diabetes), inzulin, kontinuální monitorace koncentrace glukózy.

Cystic fibrosis related diabetes – current situation and perspective

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive inherited disease caused by mutations in the *CFTR* gene (the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). In most patients, the disease manifests itself in the form of chronic sinobronchial disease, pancreatic insufficiency, and increased concentration of chlorides in sweat. With increasing age, other complications appear, one of which is a specific form of diabetes CFRD (Cystic Fibrosis Related Diabetes), which affects up to 50 % of adult CF patients. The introduction of treatment with so-called CFTR modulators has led to a significant extension of the lifespan of patients with CF, and with that, CFRD also becomes more important. Decompensated diabetes leads to more frequent and more severe exacerbations of the pulmonary manifestations of CF and thus to increased patient morbidity and mortality. CFRD is mainly characterized by postprandial hyperglycemia, fasting hyperglycemia develops later. Patients with CF must be regularly screened for the development of CFRD. The method of choice for the treatment of CFRD is insulin therapy. It is advantageous to use continuous glucose concentration monitoring and insulin pump therapy in CFRD patients, which enables better adaptation to the necessary high-calorie diet of CF patients.

Key words: cystic fibrosis, CFRD (Cystic Fibrosis Related Diabetes), insulin, continuous glucose monitoring.

Úvod – cystická fibróza obecně

Cystická fibróza (CF) je autozomálně recesivně dědičné onemocnění podmíněné mutacemi v *CFTR* genu (the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), který je lokalizován na 7. chromozómu. *CFTR* gen kóduje tzv. CFTR protein, který má funkci aniontového kanálu

a nachází se v membráně epitelálních buněk různých orgánových systémů. Typicky se jedná o buňky plic, sinusů, pankreatu, jater, střev a reprodukčního systému. Tato jeho široká distribuce pak podmiňuje velkou škálu klinických projevů, které nacházíme u CF pacientů s tzv. klasickou (plně vyjádřenou) formou CF (1).

Dysfunkční CFTR protein má za následek dehydrataci a acidifikaci sekretů přirozeně pokrývajících slizniční povrchy a jejich zhoršenou clearance. U většiny pacientů se choroba manifestuje pod obrazem chronického sinobronchiálního onemocnění, pankreatické insuficience a jejich důsledků a zvýšené koncentrace chloridů v potu (1).

Označení cystická fibróza použila poprvé Dorothy H. Andersen v roce 1938, když ve své práci popsala 49 případů dětí s fibrózou pankreatu. Nicméně již dva roky před tím Švýcar Fanconi publikoval dvě pitevní kazuistiky dětí, u kterých byly přítomny zároveň cystická fibróza pankreatu a bronchiektázie. Jednalo se však jen o dva případy, a navíc článek vyšel pouze německy, a tudíž zapadl (2). Díky tomu je prvenství v popisu choroby připisováno Andersenové.

V současnosti je popsáno přes 2 tisíce různých mutací, které vedou k různému klinickému obrazu CF. Nejčastější mutací je tzv. delta F508, která byla popsána v roce 1989 (3). Jedná se o delecii 3 párů bazí, v jejímž důsledku vypadne v utvářeném proteinu jedna jediná bílkovina, a to fenylalanin na pozici 508 (4).

Incidence choroby se celosvětově pohybuje mezi 1/2 000–6 000. V České republice je incidence CF 1/4 500 a výskyt bezpříznakových nosičů jedné mutace v naší populaci se uvádí 1 : 27 (5). Naprostou většinu z celosvětového počtu téměř 90 tisíc nemocných tvoří běloši, jejichž předci pochází z oblasti severní Evropy. V současné době díky pokroku v léčbě (viz dále) pozorujeme nárůst prevalence CF a ve světě začíná převažovat počet dospělých pacientů nad těmi, co jsou ještě v dětském věku (4).

V České republice je screening CF součástí novorozeneckého screeningu (6). Novorozenecký screening CF umožňuje včasné zahájení léčebných opatření a předchází pozdnímu stanovení diagnózy, kdy již dochází k závažným změnám. To má samozřejmě zásadní dopad na prognózu pacienta. Podle Českého registru cystické fibrózy žije nyní v ČR 705 pacientů s touto diagnózou, z toho je 374 dospělých osob (199 žen a 175 mužů). Podle poslední zveřejněné přehledové zprávy registru, která uvádí data ke konci roku 2021, bylo 59 pacientů ve věku ≥ 35 let (7). Zahraniční recentní data ukazují, že se neuvěřitelně prodloužil medián dožití pacientů z 36,3 roku (v roce 2006) na 53,1 let v roce 2021 (4). V ČR je péče o CF pacienty soustředěna do 5 center, největší CF centrum je ve FN Motol. Čeští pacienti s CF mají k dispozici veškerou nejmodernější léčbu.

V současnosti léčba plicních projevů spočívá v aplikaci mukolytik, léků s protizánětlivým účinkem a antibiotik. Zásadní je i vysokokalorická výživa, vysoké dávky pankreatické substituce a samozřejmě speciální dechová rehabilitace. Edukace pacientů je náročná, pacienti se musí naučit správně inhalovat léky, dodržovat hygienická opatření apod. Průlomové bylo zavedení do terapie tzv. modulátorů CFTR proteinu, které jsou účinné, pokud má pacient přítomnou alespoň 1 delta F508 mutaci. Tyto léky usnadňují produkci a/nebo funkci CFTR proteinu (8).

Výrazné prodloužení očekávané doby dožití ale přináší také nové problémy a výzvy. Jedním takovým problémem je CFRD (Cystic Fibrosis Related Diabetes), kterému je primárně věnován tento článek.

Výskyt a význam CFRD

Výskyt CFRD narůstá s věkem. U mladších dětí postihuje jen asi 2 % pacientů, v adolescenci se už jedná až o 19 % nemocných a u dospělých

pacientů je jeho výskyt uváděn téměř v 50 %. Větší riziko vzniku CFRD mají ženy (1).

Z hlediska dalšího osudu pacienta se jedná o velmi důležitý prognostický faktor. Progresivní zhoršování plicních funkcí i stavu nutriční předchází rozvoji CFRD. Ten ovšem, pokud není adekvátně léčen, vede k dalšímu zhoršování plicních funkcí, většímu výskytu závažných plicních exacerbací a ve finále samozřejmě ke zvýšené mortalitě (9).

Z hlediska provozu ambulance pečující o CFRD pacienty je potřeba zdůraznit, že je třeba respektovat epidemiologická pravidla daná rozdílnou bakteriální kolonizací pacientů a nastavená v CF centru (1).

Patogeneze CFRD a dynamika rozvoje diabetické poruchy

CFRD má unikátní a komplexní patogenezi. Základem je destrukce exokrinní tkáně pankreatu daná základní chorobou spojená s rozsáhlou fibrotizací pankreatu a infiltrací tukovou tkání. Odhaduje se, že kvůli tomu dochází ke ztrátě asi poloviny Langerhansových ostrůvků. Podmínky pro přežití ostrůvků jsou špatné, například jsou vystaveny zhoršenému cévnímu zásobení. Stupeň fibrózy pankreatu ale překvapivě nekoreluje s výskytem CFRD ani s tíží glukózové poruchy. V patogenezi CFRD se tedy uplatňují i další faktory než jen čistě mechanisticky pojímané poškození pankreatu (1).

V pankreatu je *CFTR* gen primárně exprimován v epiteliálních buňkách malých ductů. Ohledně jeho exprese v buňkách Langerhansových ostrůvků byly dosud publikovány rozporuplné výsledky (10). Na jedné straně najdeme údaje o tom, že CFTR protein produkuje méně než 1 % β -buněk. Existuje ale i práce, která uvádí, že alespoň malá množství CFTR proteinu lze nalézt až u 30 % β -buněk a že to je významné z hlediska sekrece inzulínu (11). Pokud tomu tak je, tak budou mít CFTR modulátory pozitivní dopad i na rozvoj diabetu. Zatím ale není v tomto bodě jasno.

Co ale nepochybnitelně přispívá k proměnlivé inzulínové senzitivitě u CF pacientů, jsou opakující se exacerbace zánětu v plicích a dýchacích cestách. Zánětlivé cytokiny přímo v Langerhansových ostrůvcích dále zhoršují funkci a přežití β -buněk, které jsou na ně velmi citlivé. Navíc se zdá, že přítomnost CFTR mutací je spojena přímo s a priori větší citlivostí β -buněk k oxidačnímu stresu (12). Nelze ani vyloučit alespoň u některých jedinců podíl autoimunitní reakce proti β -buňkám (13).

Pokud se v rodině pacienta s CF vyskytuje diabetes mellitus 2. typu, má pacient vyšší riziko rozvoje CFRD, i když jsou tyto dvě nemoci zcela odlišné. Jedná se prostě o další přídatný negativní faktor (14).

Podobně jako u pacientů s DM2 nalézáme v ostrůvcích CFRD pacientů amyloidová depozita, i když je otázka, zda mají funkční roli nebo jsou prostě jen známkou buněčného stresu. Snahu o regeneraci β -buněk dokládá v histopatologických nálezech CFRD pacientů přítomnost nezralých buněk, které jsou chromogranin-A pozitivní, ale nejsou schopny hormonální produkce. Podobnou situaci lze nalézt také u DM2 pacientů nebo u pacientů s chronickou pankreatitidou (15).

Existují i práce dokládající u CFRD pacientů poruchu na úrovni inkretinové osy, což by i vysvětlovalo velkou glykemickou variabilitu, která je pro CFRD typická (16). Dále je u CFRD pacientů popisována porucha sekrece glukagonu (17).

Při rozvoji CFRD je nejprve zasažena první fáze stimulované inzulínové sekrece a porucha glukózového metabolismu se u CF pacientů zpočátku projevuje ojedinělým výskytem vyšší postprandiální glykémie, kdy OGTT (orální glukózo-toleranční test) je ještě normální a tyto zprvu vzácné vyšší glykémie nejlépe zachytí kontinuální monitorace koncentrace glukózy (CGM). Můžeme se setkat i se situací, kdy z důvodu opožděné inzulínové reakce v OGTT pacient vyvine hypoglykémii po ukončení testu.

Dále následuje porušená glukózová tolerance, pak CFRD s normální lačnou glykemií a nakonec stoupají i lačné glykémie. Mezi popsányými fázemi rozvoje dysglykémie jsou možné přechody tam i zpět, ale dynamika celého procesu stejně směřuje k permanentnímu diabetu (1).

Screening a stanovení diagnózy CFRD

Vzhledem k častému výskytu této komorbiditě u CF pacientů, který navíc narůstá s věkem, a vzhledem k důležitosti dobré kompenzace diabetu pro další prognózu pacienta je doporučen u všech pacientů starších 10 let systematický každoroční screening CFRD. Ten je důležitý i s ohledem na to, že rozvoj CFRD je klinicky nenápadný a může se projevit třeba zhoršením plicních funkcí, častějšími infekčními exacerbacemi či deteriorací stavu výživy. Screening CFRD spočívá v provedení OGTT s 75 g glukózy (resp. 1,75 g glukózy na kg hmotnosti). Pro CFRD platí diagnostická kritéria obecně platná pro diabetes jako takový.

Glykovaný hemoglobin není pro svou nízkou senzitivitu vhodný parametr pro screening CFRD.

Pokud pacient, u kterého zatím nebyl diabetes diagnostikován, prodělá plicní exacerbaci, která si vyžádá podávání antibiotik nitrožilně a/nebo léčbu kortikosteroidy nebo pokud je u pacienta zahajováno podávání enterální výživy, je rovněž potřeba zkontrolovat stav glukózového metabolismu. Detaily provedení by již přesáhly zamýšlený rozsah článku. Rovněž je potřeba znát aktuální stav glukózové homeostázy před a po transplantaci plic a v případě těhotenství pacientky s CF je nutné provádět OGTT v 1. a při normálním výsledku i v 2. trimestru a rovněž za 6–12 týdnů po porodu (18).

Kontinuální monitorace koncentrace glukózy pomocí senzoru by se mohla stát ideálním nástrojem pro screening CFRD, nicméně je potřeba ještě stanovit, jaké by u jednotlivých hodnot byly pro CF pacienty stanoveny rozhodovací meze (19).

Výživa pacientů

Všem CF pacientům je doporučována kvůli vysokému energetickému výdeji a malabsorpci vysokoenergetická strava, a to včetně pacientů s již manifestovaným CFRD (20). Pro lékaře a sestry, kteří se setkávají ve své praxi zejména s pacienty s DM2, případně s diabetem 1. typu, může být tato informace zprvu velmi matoucí, protože pacienti mají konzumovat přesně to, co se pacientům s jinými formami diabetu nedoporučuje. Specifika CFRD oproti ostatním formám diabetu včetně dietních doporučení jsou shrnuta v tabulce 1.

Kalorický příjem pacientů s CF má představovat 110–200 % doporučeného energetického příjmu pro zdravé osoby stejného věku a pohlaví (samozřejmě s přihlédnutím k individuálním potřebám). Strava CF pacientů má obsahovat hodně bílkovin, tuků a soli. Řada

pacientů dosahuje potřebného kalorického příjmu za cenu konzumace slazených nápojů. Ty ale vhodné pro pacienty s CFRD nejsou, protože hyperglykémie spojené s jejich konzumací jsou obtížně zvladatelné. Doporučena je konzumace obilovin 6x denně, z toho alespoň ve 3 případech by se mělo jednat o celozrnné produkty. Mléčné výrobky by měly být podávány 3–4x za den. Nízkotučné výrobky nejsou vhodné. Tuky by měly tvořit 35–40 % denního kalorického příjmu a zatím neplatí pro CF pacienty žádná doporučení stran výběru tuků. Je to dáno tím, že kardiovaskulární morbidita k mortalitě CF pacientů v současnosti nepřispívá. Kardiovaskulární onemocnění podmíněná aterosklerózou jsou u CF pacientů popisována pouze raritně. Je ovšem otázka, jak to bude s ohledem na prodlouženou dobu života pacientů v budoucnosti. Pacienti s CF mají nízké hladiny celkového i LDL cholesterolu, ojediněle byla popisována zvýšená hladina triglyceridů (20).

Příjem bílkovin má být dvojnásobný oproti doporučením pro obecnou populaci a proteinová restrikce není doporučována ani v případě, že je přítomno poškození ledvin.

Pacientům je doporučováno solit podle chuti, zvýšit příjem soli je nutné v horkém počasí či při sportu nebo při horečce, protože hrozí hypochloremická hyponatremická dehydratace. Příjem soli neomezuje ani pokud je přítomná hypertenze.

Velice důležitá je substituce pankreatickými enzymy. Je doporučováno podávat 500–2 500 jednotek lipázy na kg a jídlo nebo až 4 000 jednotek lipázy na g přijatého tuku a den s tím, že podání substituce k danému jídlu by mělo odrážet jeho velikost a složení. Vhodné jsou i multivitaminové doplňky, ideálně speciálně upravené doplňky pro pacienty s CF. Ty obsahují vyšší množství vitaminů rozpustných v tucích, než je obvyklé u běžných multivitaminových přípravků (20–21).

Pokud je nutriční stav neuspokojivý, pacienti často dostávají enterální výživu. V případě přítomnosti diabetu je nutné toto zohlednit v inzulínoterapii (22).

Pozn.: Zavedení modulátorové léčby ale staví tato doporučení do poněkud jiného světla, protože se ukazuje, že není třeba tak vysoký příjem tuků a někdy ani soli. Na této terapii pacienti často přibírají na hmotnosti až do pásma obezity a současně jim někdy klesají chloridy v potu až do pásma normálních hodnot. Guidelines pro tyto situace zatím nejsou.

Tab. 1. Specifika CFRD oproti ostatním formám diabetu

Klinické projevy (manifestace)	Nenápadné, spíše ve smyslu zhoršení plicních funkcí, častějších plicních exacerbací, zhoršování stavu výživy
Strava*	Vysokokalorická Dostatek tuků (jakýchkoliv), bílkovin a soli (i při poškození ledvin a/nebo hypertenzi)
Potřeba inzulínu	Potřeba vyšší dávky prandiálního inzulínu, protože problémem je zejména postprandiální hyperglykémie Výrazná inzulínová rezistence při infekčních komplikacích, která je dále zvýrazněna, pokud je nutná i kortikoterapie
Kardiovaskulární komplikace	Raritní (zatím), s prodloužováním doby dožití jistě budou nabývat na významu

*Zde je možné v důsledku zavedení léčby CFTR modulátory, kdy tato klasická výživová doporučení vedou ke vzniku nadváhy/obezity očekávat zásadní změnu doporučení. Pozn.: Recentně byl publikován update výživových doporučení pro CF pacienty, kde jsou zohledněni i CFRD pacienti. Velký důraz je kladen na znatost počítání sacharidů (30).

Inzulinoterapie

Pokud je již přítomná i lačná hyperglykemie, je doporučeno zahájit intenzifikovaný inzulinový režim s využitím inzulinových analog (20). Dříve bylo doporučováno vzhledem k vydatným svačinám používat jako prandiální inzulin inzulin typu regular, a to kvůli tomu, aby byly inzulinem pokryty i tyto svačiny. Jenže jak ukázala kontinuální monitorace koncentrace glukózy, jeho vlastnosti dostatečně neumožňují zvládat rychle vznikající postprandiální hyperglykémii. Z toho důvodu je lepší na pokrytí glykemického vzestupu po jídle použít rychlý inzulinový analog, byť za cenu jeho častější aplikace. Ideální v tomto ohledu je samozřejmě léčba inzulinovou pumpou. Existuje už i studie přinášející slibné výsledky použití inzulinové pumpy s hybridním uzavřeným okruhem na kompenzaci CFRD (23).

Je doporučeno edukovat pacienty v počítání sacharidů a používat flexibilní přístup s aplikací inzulinu dle skutečně konzumovaných sacharidů. Jako úvodní dávka je doporučeno dávat 1 jednotku rychlého inzulinového analoga na 30 g sacharidů s titrací podle vývoje postprandiální glykemie. Pokud je nutná korekce (doporučeno je brát jako cílovou glykémii 5 mmol/l), pak by počáteční korekční faktor měl být takový, že 1 jednotka inzulinu sníží glykémii o 5 mmol/l (20).

I u pacientů zatím bez lačné hyperglykemie je možné použít intenzifikovaný inzulinový režim nebo lze podávat inzulin pouze k jídlům (v tom případě není nutný glykemický monitoring v noci) nebo lze eventuálně vyzkoušet pouze bazální inzulin. Ale vzhledem k tomu, že u CFRD jsou hlavním problémem postprandiální hyperglykemie, není tato varianta příliš vhodná (24). Pacienti s CFRD potřebují obecně větší prandiální dávky než například pacienti s DM1. Je udáváno, že prandiální potřeba inzulinu u CFRD pacientů odpovídá cca 0,52 IU/kg/den. Potřeba bazálního inzulinu se odhaduje na 0,27 IU/kg/den, což je méně než u pacientů s DM1. Během exacerbací zánětu stoupá inzulinová rezistence opravdu velmi výrazně, a to je nutné promítnout do inzulinových dávek. Stejně tak, pokud pacient dostává kortikoidy, které navíc u pacientů i zvyšují pocit hladu.

Je také prokázáno, že vzhledem k anabolickým vlastnostem inzulinu je lepší efekt enterální výživy na stabilizaci nutričního stavu pacienta, pokud je podáván i inzulin, a to i u osob, které zatím přes den inzulin nepotřebují. Pokud pacient dostává enterální výživu přes noc a zároveň je léčen inzulinovou pumpou – řešením je rozložený bolus na dobu podávání výživy (či dočasně zvýšená bazální dávka, zde jen bude nutné upravit maximální povolenou bazální dávku, protože tovární limit bude jistě překročen). Pokud pacient dostává sipping, přistupujeme k němu jako k jídlu (výpočet dávky prandiálního inzulinu podle obsahu sacharidů v preparátu). U pacientů s CFRD není doporučeno používat speciální sippingové přípravky určené pro diabetiky (20).

Z dalších antidiabetik by se nejspíše nabízely preparáty cílené na inkretinovou osu. Existují v tomto ohledu slibné, ale omezené výsledky (25). Je ale potřeba si uvědomit, že u pacientů s CFRD léky, které vedou k úbytku hmotnosti, nejsou vhodné. Dalším problémem by byly nežádoucí účinky inkretinů, kdy panují obavy zejména z vyvolání pankreatitidy. Z ostatních preparátů byl testován repaglinid a byla zkoušena i snášenlivost metforminu. Snaha vyzkoušet DPP-4 inhibitory selhala na náboru účastníků. Nebyly nalezeny informace, že by někdo uvažoval

o testování gliflozinů. Což je logické i vzhledem k tomu, že by nebylo žádoucí u CF pacientů navozovat natriurézu. Závěry jsou tedy takové, že dat o efektivitě a bezpečnosti jiných antidiabetik u CFRD pacientů je málo a inzulinoterapie je základem léčby CFRD (20).

Monitoring terapie CFRD

Glykemický selfmonitoring je při terapii CFRD samozřejmě nezbytný a ideálním řešením je používat CGM, ať už v reálném čase, nebo jako FGM (Flash Glucose Monitoring). CGM má potenciál se uplatnit i ve screeningu CFRD. Zpráva o validaci CGM u CF pacientů byla publikována již v roce 2009 (26).

Hodnota HbA1c může být u CF pacientů podhodnocena, a to patrně díky zvýšenému obratu erytrocytů, nicméně stanovení HbA1c za účelem monitoringu léčby je stále doporučováno (1).

Diabetické komplikace

Hlavní komplikací dekompenzovaného CFRD je zvýšení výskytu plicních exacerbací. Pokud se podaří udržet těsnou kompenzaci diabetu, jsou na tom z hlediska frekvence plicních exacerbací pacienti s CFRD stejně jako ti pacienti s CF, co diabetes nemají. Glykemie 8 mmol/l je přitom prahovou hodnotou, kdy se glukóza začíná objevovat v sekretu dýchacích cest, což samozřejmě usnadňuje růst patogenů (1).

Co se týká chronických mikrovaskulárních komplikací, je třeba počítat s tím, že po cca 10 letech trvání diabetu se budou již tyto komplikace u pacientů s CFRD vyskytovat. Jejich výskyt po této době trvání CFRD je uváděn v rozmezí 33–50 %. K pacientům s CFRD se z hlediska screeningu těchto komplikací doporučuje přistupovat stejně jako k pacientům s ostatními formami diabetu. Naproti tomu makrovaskulární komplikace jsou zatím u CFRD pacientů raritní a jedná se pouze o jednotlivé zdokumentované případy (1). Je ovšem otázka, jak situaci změní prodlužující se doba života pacientů.

Je třeba si také uvědomit, jaké další psychické zátěže jsou pacienti s CF vystaveni, pokud se u nich rozvine CFRD a pacient si musí ke veškeré své stávající medikaci a léčebným opatřením začít aplikovat inzulin a provádět glykemický selfmonitoring. Pacientovi s CFRD je dobré nabídnout psychologickou podporu i v tomto ohledu (20).

Nelze také nezmínit akutní komplikace diabetu, z nichž u pacientů s CF zvláštní zmínku zasluhuje hypoglykemie. Jednak se hypoglykemie samozřejmě vyskytují u pacientů s CFRD na inzulinoterapii. Zajímavé ale je, že jsou popisovány spontánní hypoglykemie i u CF pacientů bez diabetu, a tedy i bez hypoglykemizující medikace. Tato situace může nastat v rámci provádění OGTT, ale i bez něj. Vysvětlení není zcela jasné, jistě se na něm ale bude podílet alterovaná sekrece glukagonu v odpovědi na hypoglykémii, která je u CF pacientů popsána, a také vysoký energetický výdej. Případně se může jednat, jak bylo výše uvedeno, o efekt opožděné sekrece inzulinu (po glukózové zátěži v OGTT nebo po konzumaci většího množství jednoduchých sacharidů). Pokud se tato situace u pacienta vyskytne, je potřeba se také zamyslet nad tím, zda recentně nebyla u pacienta přerušena kortikoterapie a nejedná se tedy o sekundárně navozený hypokortikalismus. V každém případě je potřeba pacienty s CFRD edukovat

stran hypoglykemií včetně aplikace glukagonu a při kontrolách se na hypoglykemie cíleně ptát. Na hypoglykemie je třeba myslet i u těch pacientů, kteří CFRD a hypoglykemizující medikaci zatím nemají (28). Co se týká diabetické ketoacidózy, jako další akutní komplikace diabetu, ta je u CFRD popisována raritně (1).

Těhotenství pacientek s CF

S nástupem terapie modulátory CFTR proteinu se začaly objevovat zprávy o častějších přirozených otěhotněních pacientek s CF, včetně těch s pregestačně přítomným CFRD. CFRD se samozřejmě může i v graviditě manifestovat. Byla zpracována doporučení, jak u gravidních CF pacientek postupovat (29). Detailní rozbor by byl ale již nad rámec tohoto článku. Nicméně gravidita u pacientek s ppFEV1 ≤ 50 –60 % (percent predicted forced expiratory volume in 1 s) znamená vysoké riziko komplikací pro matku i dítě. Konkrétně se jedná o destabilizaci zdravotního stavu matky (zhoršení plicních funkcí), předčasný porod, nutnost porodu sekci, nízkou porodní hmotnost dítěte apod. Dalším faktorem, o kterém je známo, že je asociován s rychlým zhoršováním plicních funkcí v graviditě je kolonizace matky specifickými podskupinami bakterií komplexu *Burkholderia*. Stran diabetu u těhotných pacientek s CFRD (ať už pregestačně přítom-

ným, nebo manifestovaným v graviditě) platí stejná pravidla jako pro pacientky s jinými formami diabetu a cílem je tedy co nejtěsnější kompenzace diabetu matky (cílová lačná glykemie je $< 5,3$ mmol/l, cílová glykemie 1 hodinu po jídle je $< 7,8$ mmol/l a za 2 hodiny po jídle $< 6,7$ mmol/l). Ideální samozřejmě je, aby se jednalo o graviditu plánovanou s dosažením optimální kompenzace diabetu před otěhotněním. Inzulínoterapie je metodou volby. Nezbytná je úzká spolupráce diabetologa, pneumologa, porodníka a neonatologa a případně dalších specialistů (nutriční specialista, genetik). Nejsou zatím pochopitelně data, jak přítomnost CFRD u matky ovlivní postnatální vývoj dítěte. S podáváním CFTR modulátorů v graviditě a během laktace jsou omezené zkušenosti, ale doporučení říká, že je to možné, pokud je to pro zdravotní stav matky nezbytné (29).

Závěr

Péče o pacienty s CFRD v České republice je samozřejmě záležitostí pouze několika diabetologických center navázaných na CF centra. Jedná se sice o vysoce specializovanou a neustále se vyvíjející problematiku, ale základní povědomí o CFRD a novinkách s touto diagnózou spojených je potřebné pro každého diabetologa, ale obecně i pro internistu v rámci jeho celkového odborného přehledu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** KŠ – konzultační činnost pro Medtronic Czechia s.r.o.; LF bez střetu zájmů. **Financování:** Práce byla podpořena projektem MZ ČR – RVO FN Motol 0064203. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Granados A, Chan CL, Ode KL, et al. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18 Suppl 2:S3-S9. doi:10.1016/j.jcf.2019.08.016
- Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev.* 1999;79(1 Suppl):S3-S22. doi:10.1152/physrev.1999.79.1.S3
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science.* 1989;245(4922):1073-1080. doi:10.1126/science.2570460
- Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA.* 2023;329(21):1859-1871. doi:10.1001/jama.2023.8120
- Klub nemocných cystickou fibrózou, z.s. <https://klubcf.cz/o-cysticke-fibroze/o-nemoci/stanoveni-diagnozy/molekularne-geneticke-vysetreni/>
- Novorozenecký screening v České republice. <https://www.novorozeneckyscreening.cz/cysticka-fibroza>
- Český registr cystické fibrózy. <https://cfregistr.cz/>
- Dawood SN, Rabih AM, Nijaj A, et al. Newly Discovered Cutting-Edge Triple Combination Cystic Fibrosis Therapy: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(9):e29359. Published 2022 Sep 20. doi:10.7759/cureus.29359
- Prentice BJ, Jaffe A, Hameed S, et al. Cystic fibrosis-related diabetes and lung disease: an update. *Eur Respir Rev.* 2021;30(159):200293. Published 2021 Feb 16. doi:10.1183/16000617.0293-2020
- Putman MS, Norris AW, Hull RL, et al. Cystic Fibrosis-Related Diabetes Workshop: Research Priorities Spanning Disease Pathophysiology, Diagnosis, and Outcomes. *Diabetes Care.* 2023;46(6):1112-1123. doi:10.2337/dc23-0380
- Di Fulvio M, Bogdani M, Velasco M, et al. Heterogeneous expression of CFTR in insulin-secreting β -cells of the normal human islet. *PLoS One.* 2020 Dec 2;15(12):e0242749. doi:10.1371/journal.pone.0242749. Erratum in: *PLoS One.* 2023 Jul 7;18(7):e0288417. PMID: 33264332; PMCID: PMC7710116
- Ntimbane T, Mailhot G, Spahis S, et al. CFTR silencing in pancreatic β -cells reveals a functional impact on glucose-stimulated insulin secretion and oxidative stress response. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;310(3):E200-E212. doi:10.1152/ajpendo.00333.2015
- Stechova K, Kolouskova S, Sumnik Z, et al. Anti-GAD65 reactive peripheral blood mononuclear cells in the pathogenesis of cystic fibrosis related diabetes mellitus. *Autoimmunity.* 2005;38(4):319-323. doi:10.1080/08916930500124387
- Blackman SM, Commander CW, Watson C, et al. Genetic modifiers of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes.* 2013;62(10):3627-3635. doi:10.2337/db13-0510
- Cory M, Moin ASM, Moran A, et al. An Increase in Chromogranin A-Positive, Hormone-Negative Endocrine Cells in Pancreas in Cystic Fibrosis. *J Endocr Soc.* 2018;2(9):1058-1066. Published 2018 Aug 13. doi:10.1210/js.2018-00143
- Kuo P, Stevens JE, Russo A, et al. Gastric emptying, incretin hormone secretion, and postprandial glycemia in cystic fibrosis--effects of pancreatic enzyme supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):E851-E855. doi:10.1210/jc.2010-2460
- Edlund A, Pedersen MG, Lindqvist A, et al. CFTR is involved in the regulation of glucagon secretion in human and rodent alpha cells. *Sci Rep.* 2017;7(1):90. Published 2017 Mar 7. doi:10.1038/s41598-017-00098-8
- Ode KL, Ballman M, Battezzati A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1212-1228. doi:10.1111/pedi.13453
- Brodsky J, Dougherty S, Makani R, et al. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* 2011;34(2):292-295. doi:10.2337/dc10-1604
- Ode KL, Chan CL, Granados A, et al. Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. *J Cyst Fibros.* 2019;18 Suppl 2:S10-S18. doi:10.1016/j.jcf.2019.08.003
- Grammatikopoulou MG, Vassilakou T, Goulis DG, et al. Standards of Nutritional Care for Patients with Cystic Fibrosis: A Methodological Primer and AGREE II Analysis of Guidelines. *Children (Basel).* 2021 Dec 14;8(12):1180. doi:10.3390/children8121180. PMID: 34943375; PMCID: PMC8699992
- Hollander FM, de Roos NM, Belle van Meerkerk G, et al. Body Weight and Body Mass Index in Patients with End-Stage Cystic Fibrosis Stabilize After the Start of Enteral Tube Feeding. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117(11):1808-1815. doi:10.1016/j.jand.2017.07.006
- Scully KJ, Palani G, Zheng H, et al. The Effect of Control IQ Hybrid Closed Loop Technology on Glycemic Control in Adolescents and Adults with Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24(6):446-452. doi:10.1089/dia.2021.0354
- Moran A, Pekow P, Grover P, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1783-1788. doi:10.2337/dc09-0585

Další literatura u autorů
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz